

对羟基苯乙酮对高脂血症的降脂作用研究进展

章彦科 陈梦园 (通讯作者)

西安培华学院, 陕西西安, 710125;

摘要: 高脂血症构成了动脉粥样硬化、冠心病以及脑卒中这些心脑血管疾患的关键独立风险因子, 其致病机理相当错综复杂, 涉及脂质代谢失调、氧化应激以及慢性炎症反应等多个方面。羟基苯乙酮作为天然酚类物质, 广泛存在于多种药用植物当中, 近些年来, 因其显著的生物活性, 受到了广泛关注, HAP 的药代动力学特性以及安全性得到了剖析, 并且对它在功能性食品开发以及降脂药物研发方面的应用前景开展了展望, 这为基于 HAP 的高脂血症防治策略提供了理论依据以及新思路。

关键词: 对羟基苯乙酮; 高脂血症; 脂质代谢; 抗氧化; 炎症反应; 作用机制

DOI: 10.69979/3029-2808.26.04.068

引言

鉴于现代生活方式以及饮食结构发生了变化, 高脂血症在全球的患病率持续攀升。高脂血症的典型特征是血清总胆固醇、甘油三酯以及低密度脂蛋白胆固醇数值升高, 同时高密度脂蛋白胆固醇的含量可能下降。脂质代谢持续处于失衡状态, 就会促使血管壁开展脂质的堆积工作, 并且引发内皮功能的损害以及泡沫细胞的生成, 动脉粥样硬化斑块会逐步形成, 这样就会诱发心脑血管重症, 降脂药物, 像他汀类以及贝特类, 它们的临床疗效已经得到了确认, 不过长期使用可能会引发肝脏损伤、肌肉病变以及消化系统不适等方面的副作用, 使得部分患者没办法持续运用。天然产物当中所蕴含的降脂活性成分, 鉴于它高效以及低毒的特性, 正逐渐成为医药研究方面备受关注的焦点。

尽管关于 HAP 生物活性的研究报道不断地涌现出来, 但是围绕它的降脂功效所开展的系统性评述依然显得比较匮乏, 特别是缺少对它的多靶点分子机制进行整合性剖析, 开展对羟基苯乙酮抗高脂血症的研究, 它的药效表现、作用机制、代谢过程以及安全性都被系统地进行考察, HAP 所具有的潜在应用价值, 为开展降脂药物创新方面的工作指引了方向。

1 对羟基苯乙酮的概述

1.1 来源与分布

对羟基苯乙酮在自然界中分布广泛, 主要存在于菊科、松科、豆科等植物中。其中, 茵陈蒿 (*Artemisia capillaris*) 是富含 HAP 的代表性植物, 也是传统中医

治疗黄疸和高脂血症的常用药材。此外, 在松树皮提取物、某些真菌代谢产物以及部分发酵食品中也能检测到 HAP 的存在。植物中 HAP 的含量受产地、采收季节及提取工艺的影响较大, 通常采用溶剂提取法、超临界流体萃取法或微波辅助提取法进行富集。

1.2 理化性质与结构特征

HAP 即 C₈H₈O₂, 其摩尔质量的测定结果为 136.15 g/mol, 苯环上连接着对位的羟基以及乙酰基。HAP 凭借其特殊结构, 同时具有亲脂和亲水特性, 能够穿越细胞膜屏障, 在胞内发挥作用。羟基会赋予苯环抗氧化的能力, 它会贡献氢原子来开展消除自由基的工作; 乙酰基开展了与特定酶以及受体的结合工作, HAP 在室温条件下呈现出白色结晶粉末的形态, 非常容易在乙醇以及乙醚这类有机溶剂当中进行溶解, 在水中的溶解度相对较低, 它的熔解温度大概是 109 摄氏度^[1]。

1.3 生物活性概况

HAP 的药理活性范围较广, 不仅限于降脂功能, HAP 展现出清除 DPPH 自由基和超氧阴离子的显著能力, 其抗氧化作用超过了某些人工合成的抗氧化剂。HAP 可以有效抑制脂多糖引发的巨噬细胞炎症反应, 减少一氧化氮和前列腺素 E₂ 的生成, 并下调 TNF- α 等关键炎症介质如 IL-6 的表达。HAP 的保肝利胆、抗肿瘤以及改善胰岛素抵抗等作用已经得到了验证, 这些活性通常会与它调节脂质代谢的功能协同作用, 共同发挥其维护代谢健康的综合效应。

2 对羟基苯乙酮的降脂药效学研究

2.1 对实验动物血脂谱的改善作用

实验数据显示, HAP 可以有效调节高脂模型的血脂水平。在进行持续四周到八周的高脂饮食干预后, 实验动物经口摄入二十五至一百毫克每公斤体重的 HAP, 其血清总胆固醇水平会下降, TG 和 LDL - C 数值会随着剂量增加逐步降低, 而 HDL - C 指标则明显升高。

2.2 对脂质代谢器官的保护作用

肝脏在脂质代谢中扮演着核心角色, 肾脏以及脂肪组织也参与其中。HAP 介入后, 高脂饮食诱发的肝细胞体积增大、脂质蓄积以及炎症浸润等现象明显改善。肝组织当中的空泡样变出现了显著的消退, 通过 HAP 疗法, 细胞排列可恢复常态。HAP 作用于白色脂肪组织, 可使脂肪细胞体积缩小, 抑制其异常增生和肥大, 减少巨噬细胞浸润, 从而改善肥胖伴随的慢性低度炎症。HAP 可缓解高脂血症诱发的心肌和血管内皮损害, 抑制动脉壁脂质条纹生成, 从而直接实现对心血管系统功能^[2]。

2.3 剂量 - 效应关系与时间效应

HAP 的降脂作用具有明显的剂量依赖性, 降脂效果随剂量增加而增强, 但达到特定阈值后增幅趋于平缓, 这可能意味着受体饱和或代谢环节存在限速机制。短期用药一两周, 血清游离脂肪酸可被迅速清除; 长期用药四周以上, 可更有效地调节肝脏脂质合成与分解的平衡, 优化组织病理学改变。HAP 的降脂作用机制不仅体现在对代谢过程的即时调控, 还涉及对基因表达的深远重构。

3 对羟基苯乙酮的降脂作用机制

3.1 调节脂质合成与分解的关键酶

HAP 调控脂质代谢关键酶的活性, 从源头抑制脂质合成, 并加快其分解代谢。HAP 抑制脂质合成, 具体表现为下调 SREBP - 1c 以及其调控的 FAS 和 ACC 基因的表达水平。肝脏中新生脂肪酸合成减少, 原因是主转录因子 SREBP - 1c 活性被抑制。HAP 可抑制 HMG - CoA 还原酶, 该酶是胆固醇生物合成的关键限速酶, 阻断内源性胆固醇生成路径^[3]。

3.2 抗氧化应激与抗炎反应的协同机制

在高脂血症进展过程中, 氧化应激和慢性炎症相互驱动, 形成循环机制。HAP 凭借其酚羟基结构, 表现出卓越的自由基清除能力, 可直接清除超氧阴离子、羟自由基等活性氧, 同时提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过

氧化物酶等内源性抗氧化酶的活性, 降低丙二醛 (MDA) 含量, 缓解脂质过氧化损伤^[4-5]。

3.3 对肠道菌群的调节作用

若肠道菌群失衡, 易引发高脂血症。HAP 口服后, 其局部浓度显著提升, 未被机体吸收的部分可直接影响肠道菌群。HAP 干预可提高高脂饮食动物肠道内如 *Akkermansia muciniphila* 和 *Lactobacillus* 等有益菌的数量, 机会致病菌如脱硫弧菌的数量。肠道屏障功能的修复得益于菌群结构的优化, 也就是脂多糖入血诱发的代谢性内毒素血症得到了缓解, 进而全身性炎症以及肝脏脂质沉积能随之减轻, 肠道菌群对 HAP 开展代谢转化工作, 它的衍生物进一步参与到了宿主脂质平衡调控工作当中^[6]。

4 药代动力学特征与安全性评价

4.1 吸收、分布、代谢与排泄 (ADME)

HAP 口服后, 在胃肠道迅速被吸收, 其生物利用度相对较高。HAP 的代谢主要在大鼠肝脏进行, 该物质与葡糖醛酸和硫酸结合生成结合物, 最终通过尿液和胆汁途径清除。这种药物在血液当中的清除速度相对较快, 这表明需增加给药频次以维持治疗效果。HAP 可跨越血脑屏障, 暗示其具有神经保护的潜在可能。不过, 在血脂调节过程中, 肝脏和脂肪组织仍是其发挥功能的核心场所。不同物种在代谢速率方面存在差异, 当把动物实验数据应用到人体的时候, 得留意这种差异^[7]。

4.2 安全性与毒性评价

在天然产物的开发过程当中, 安全性一直都处于核心的地位, HAP 的半数致死量也就是 LD50 数值显著, 急性毒性测试把它归为低毒类别, 在开展为期九十天的亚慢性毒性测试当中, 实验动物被持续地给予高剂量, 比如 500 毫克每公斤每日的 HAP, 它的体重、进食量、血常规以及生化指标, 也就是涵盖肝肾功能的这些指标, 都没有显现出明显的改变, 主要器官的病理检查开展之后, 并没有看到明显的病变情况。在适宜用来降低血脂的剂量区间当中, HAP 展现出了可靠的安全特性, 目前, 针对孕妇、哺乳期女性以及患有特定疾病的人群, 关于羟基磷灰石也就是 HAP 安全性的研究资料还是比较缺乏的。所以, 接下来有必要开展更为系统且深入的毒理学调查工作^[8]。

表3 对羟基苯乙酮与其他常见降脂天然产物的特性比较

比较项目	对羟基苯乙酮 (HAP)	姜黄素 (Curcumin)	白藜芦醇 (Resveratrol)	小檗碱 (Berberine)
主要来源	茵陈、松树皮	姜黄	葡萄、虎杖	黄连、黄柏
水溶性	微溶	极差	差	较差 (盐酸盐可溶)
生物利用度	中等	极低	低	低
主要降脂机制	激活 PPAR α , 抑制 SREBP-1c, 抗氧化	抑制 NF- κ B, 调节 AMPK	激活 SIRT1, PPAR α	抑制 PCSK9, 激活 AMPK
抗炎活性	强	极强	强	中等
安全性评价	高, 无明显毒副作用	高, 大剂量可能胃肠不适	高, 高剂量可能有激素效应	中, 长期大剂量可能影响肠道菌群
临床应用现状	主要作为保健品成分或中药组分	广泛研究, 临床试验较多	广泛研究, 临床试验较多	已作为药物使用 (降糖/降脂)

5 结论与展望

羟基苯乙酮作为一种天然的酚类化合物, 在高脂血症的防治方面拥有潜在的价值, 降脂效应的缘由是开展多靶点网络调控工作, 所涵盖的方面有对脂质合成进行抑制、促进脂肪酸氧化、增强胆固醇逆向转运在抗氧化应激、抗炎以及开展肠道菌群的调节等多个方面。这种模式借助综合作用, 呈现出了明显的降低血脂的效果, 并且缓解了由高脂血症所引发的氧化损伤以及慢性炎症。那么, 它在开展预防动脉粥样硬化等并发症的工作当中, 拥有独特的价值。现有的毒理学数据表明这个物质的安全性是比较高的, 适宜把它当作功能性食品配料或者辅助降脂药物来开展开发工作。

参考文献

- [1] 邓轶方, 于鹏霞, 黄晓玲, 等. 对羟基苯乙酮对正常大鼠胆汁分泌及高脂血症的影响[J]. 药学实践杂志, 2016, 34(06): 507-510+525.
- [2] 余爱民, 肖黎东, 赵驰宇, 等. 复方富硒茶色素对高脂血症小鼠降脂作用的研究[J]. 微量元素与健康研究, 2025, 42(06): 50-56.
- [3] 倪忠根, 陆文敏, 韩丹. 红楂降脂汤联合噪声环境控制对高脂血症患者血清同型半胱氨酸水平及血脂控制的疗效分析[J]. 环境与健康杂志, 2025, 42(04): 350-353. DOI: 10.16241/j.cnki.1001-5914.2025.04.013.
- [4] 牛聪颖. 依洛尤单抗联合三联口服降脂药对高脂血症合并冠心病患者短期降脂效果、内皮功能的影响[J]. 中华养生保健, 2024, 42(22): 40-43.

[5] 罗小莉, 胡竞文, 林胜青, 等. 六堡茶水提物化学成分及对高脂血症模型小鼠降脂减肥功效[J]. 食品研究与开发, 2024, 45(15): 1-8.

[6] 姜海斌, 蒋锐, 杨丽洁. 葫芦巴碱结合有氧运动对高脂血症大鼠降脂作用及PCSK9/LDLR通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(12): 1794-1798. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.12.020.

[7] 何红锋. 山黄降脂片与阿托伐他汀对高脂血症患者的调脂疗效及安全性比较[D]. 内蒙古民族大学, 2024. DOI: 10.27228/d.cnki.gnmmu.2024.000568.

[8] 徐晨曦, 潘瑞乐, 董梦晨, 等. 基于肠道菌群探讨粗壮女贞总苷对高脂血症金黄仓鼠的降脂作用机制[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(03): 476-483.

作者简介: 章彦科 (出生年月 2005 年 1 月), 性别: 女, 民族: 汉族, 籍贯: 上海徐汇, 学历: 本科, 职称: 无, 单位: 西安培华学院, 邮编: 710125, 研究方向: 心血管药理, 是否有课题: 有。

陈梦园 (出生年月 1997.08.04), 性别: 女, 民族: 汉族, 籍贯: 陕西咸阳, 学历: 研究生, 职称: 讲师, 单位: 西安培华学院, 邮编: 710125, 研究方向: 心脑血管药理, 是否有课题: 有。

基金: 西安培华学院大学生创新训练计划项目“对羟基苯乙酮对高脂血症小鼠降脂作用的研究”(PHDC2025089); 陕西省教育厅科学研究计划项目“雷公藤红素通过下调HIF-1 α /HO-1通路抑制铁死亡改善脑缺血再灌注损伤的研究”(24JK0578)